

KAISERLICHES



PATENTAMT.

PATENTSCHRIFT

— Nr 287802 —

KLASSE 12 μ . GRUPPE 2.

AUSGEBEN DEN 2. OKTOBER 1915.

FARBENFABRIKEN VORM. FRIEDR. BAYER & CO.
IN LEVERKUSEN B. CÖLN A. RH.

Verfahren zur Darstellung von N-Methylderivaten organischer Basen.

Patentiert im Deutschen Reiche vom 19. Dezember 1913 ab.

Es ist bekannt, daß man organische stickstoffhaltige Verbindungen, die am Stickstoffatom noch durch Methyl vertretbaren Wasserstoff enthalten, in der Weise methylieren kann, daß man sie mit überschüssigem Formaldehyd auf höhere Temperatur erhitzt (vgl. z. B. Ber. 38 [1905], S. 880 und 882 und die Patentschrift 80520, Kl. 12).

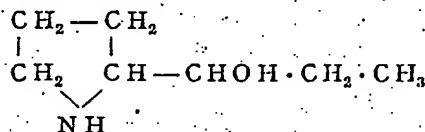
Die Reaktion verläuft in diesen Fällen in der Weise, daß auf Kosten der eingetretenen Methylgruppe ein Teil des Formaldehyds zu Ameisensäure bzw. zu Kohlensäure oxydiert wird. Die Durchführung der Reaktion, die in geschlossenen Gefäßen ausgeführt werden muß, erfordert infolge des entstehenden großen Druckes besondere Vorsichtsmaßregeln.

Es wurde nun die überraschende Beobachtung gemacht, daß man die Methylierung von primären oder sekundären Aminen auch mit berechneten Mengen Formalhyd (1 Mol. für jede einzuführende Methylgruppe) durchführen kann, wenn man dem Reaktionsgemisch andere oxydierbare organische Verbindungen außer Ameisensäure zufügt, oder solche Basen der Methylierung unterwirft, die gleichzeitig einen leicht oxydierbaren Substituenten, wie die Alkoholgruppe, im Molekül enthalten. Das Gelingen dieser Reaktion war in keiner Weise vor auszusehen, weil bekanntlich dem Formaldehyd und der Ameisensäure eine ganz besondere Stelle in bezug auf ihre Reaktionsfähigkeit unter den organischen Verbindungen zukommt. Das neue Verfahren, das sowohl intra- wie intermolekular verläuft, bietet weiter den großen Vorteil, daß man die Oxydation und Methylierung derselben oder zweier ver-

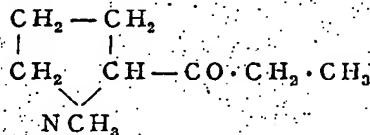
schiedener Verbindungen in einem Arbeitsgang durchführen kann, und zwar unter Bedingungen, bei denen sich das Entstehen großer Drücke vermeiden läßt.

Beispiel 1.

560 Teile α -Pyrrolidylpropan(1)ol der Formel (vgl. Patent 282456)



werden in 1000 Teilen Wasser gelöst, mit konzentrierter Salzsäure bis zur sauren Reaktion versetzt und nach Zugabe von 500 Teilen 40prozentiger Formaldehydlösung 4 Stunden im geschlossenen Gefäß auf 115 bis 120° erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion (Druck ist dann nicht mehr vorhanden) wird das durch Methylierung am Stickstoff und gleichzeitiger Oxydation der Seitenkette gebildete Aminoketon der Formel

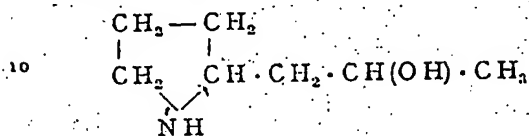


durch Alkali abgeschieden und mit Äther gesammelt. Die Ausbeute ist nahezu quantitativ.

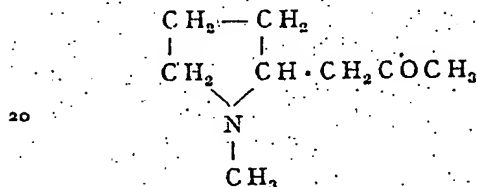
Das α -N-Methylpyrrolidylpropan(1)on ist ein in Wasser und in den üblichen organischen Lösungsmitteln leicht lösliches Öl von unan-

genehmigen, stark basischem Geruch und dem Siedepunkt 70 bis 75° unter 12 mm Druck. Das Pikrat schmilzt bei 103° unter vorherigem Sintern.

- 5 An Stelle des hier benutzten α -Pyrrolidylpropan(1)ols kann auch das isomere α -Pyrrolidylpropan(2)ol



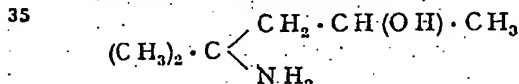
- (vgl. Patent 283333) Verwendung finden. Das so erhaltene methylierte Keton



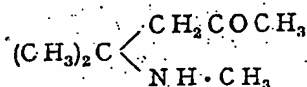
- siedet bei 79 bis 83° und 14 mm Druck oder bei 89 bis 92° unter 21 bis 22 mm Druck und stellt vermutlich die racemische Form des in der Natur vorkommenden Alkaloids »Ilygrin« dar. Sein Pikrat schmilzt bei 174° unter vorhergehendem Sintern; das Oxim zeigt aus Äther oder Ligroin umgelöst den Schmelzpunkt 125°.

Beispiel 2.

5.7 Teile Diacetonalkamin



- (Annalen 174 [1874], S. 157 und Ber. 46 [1913], S. 4115) werden in 100 Teilen Wasser gelöst und nach dem Ansäuern mit Salzsäure mit 13 Teilen 40prozentiger Formaldehydlösung 4 Stunden bei 115 bis 120° erhitzt. Der Röhreninhalt wird nach dem Alkalisichmachen durch Natronlauge mit Wasserdampf abgetrieben und in bekannter Weise aufgearbeitet. Die aus ihrer wässrigen Lösung durch Stangenkali abgeschiedene Base wird mit Äther aufgenommen und über Bariumoxyd getrocknet.
- 50 Das Diacetonmethylamin



- 55 ist ein basisches Öl, das bei 50 bis 53° (Ölbad 70 bis 80°) unter 15 mm Druck siedet. Die Ausbeute beträgt 4,5 bis 5 Teile. Die

Base ist farblos, leicht beweglich und löst sich spielend in jedem Verhältnis in Wasser. Sie hat einen eigentümlichen, mentholartigen Geruch und erzeugt bei starkem Einatmen Schwindel und Kopfschmerzen. Auf ein Uhrgläschen gebracht, verdampft sie schnell.

Beispiel 3.

Eine wässrige Auflösung von 1 Teil salzsaurem Diäthylamin und 1 Teil Isopropylalkohol wird mit der 1½ Teilen Formaldehyd entsprechenden Menge einer 40prozentigen Formaldehydlösung 4 Stunden unter Druck auf 120° erhitzt und das kaum gefärbte Reaktionsprodukt nach dem Alkalisichmachen mit Natronlauge mit Wasserdampf abgetrieben. Das tertiäre Amin (Diäthylmethylamin) wird in bekannter Weise abgeschieden. Das bei der Reaktion entstandene Aceton kann als Phenylhydrazon in dem nach dem Abtreiben des sauren Reaktionsproduktes mit Wasserdampf erhaltenen Destillat nachgewiesen werden.

Primäre Basen liefern ähnlich wie bei den bekannten Methoden auch nach diesem Verfahren je nach der Menge des verwendeten Formaldehyds das sekundäre oder tertiäre Amin.

Beispiel 4.

Genau wie oben beschrieben wird 1 Teil salzsaures Piperidin und 1 Teil Isopropylalkohol mit 2 Teilen Formaldehyd behandelt und in üblicher Weise aufgearbeitet. Durch fraktionierte Destillation sind die beiden Reaktionsprodukte Methylpiperidin und Dipiperidylmethan zu trennen.

Siedepunkt des Methylpiperidins: 107° unter 743 mm Druck (Ausbeute: 60 Prozent der Theorie).

Siedepunkt des Methanderivats: 103 bis 104° unter 14 mm Druck (Ausbeute: 25 Prozent der Theorie).

PATENT-ANSPRUCH:

Verfahren zur Darstellung von N-Methylderivaten organischer Basen, dadurch gekennzeichnet, daß man primäre oder sekundäre Amine mit mindestens 1 Molekül Formaldehyd für jede einzuführende Methylgruppe und, soweit die betreffenden Amine nicht gleichzeitig einen leicht oxydierbaren Substituenten, wie die Alkoholgruppe, im Molekül enthalten, in Gegenwart oxydierbarer organischer Verbindungen, mit Ausnahme von Ameisensäure und Formaldehyd, auf höhere Temperatur erhitzt.